·综述与专论·

能量代谢调控肠道干细胞功能研究进展及中医药治疗优势初探

朱焰[1]，肖瑾[1]，杨阳[1]，唐太春[2]，汪淑婷[1]，陈思琪[1]，陈敏[2*]

1.610075 四川省成都市，成都中医药大学临床医学院
2.610032 四川省成都市，成都中医药大学附属医院
*通信作者：陈敏，副主任中医师；E-mail：cm@cdutcm.edu.cn

【摘要】 肠道干细胞是维持肠道屏障功能稳定的一个重要部分，与肠道稳态、肠道上皮更新、肠道损伤的修复密切相关。人体正常生理活动离不开能量的摄入与代谢，干细胞的分化命运受能量代谢的影响，且肠道屏障受损与多种肠道疾病的发生发展有关。故本文以肠道干细胞为中心，以能量代谢及代谢物为背景，探究能量代谢及代谢物如何调控干细胞功能和活性，从而调节肠道屏障功能，为多种肠道疾病的治疗提供思路；此外，随着现代医学在保护肠道屏障方面研究的深入，中医讲求顾护脾胃的理论逐渐显示科学性，以期为后续的研究提供思路。

【关键词】 肠道干细胞；能量代谢；肠道疾病；中医药；综述
【中图分类号】 R 574 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0676

Advances in Energy Metabolism Regulation of Intestinal Stem Cell Function and the Therapeutic Advantages of Traditional Chinese Medicine

ZHU Yan[1]，*XIAO Jin*[1]，*YANG Yang*[1]，*TANG Taichun*[2]，*WANG Shuting*[1]，*CHEN Siqi*[1]，*CHEN Min*[2*]
1.Chengdu University of Traditional Chinese Medicine of Clinical Medicine，Chengdu 610075，China
2.Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610032，China
**Corresponding author：CHEN Min，Deputy chief physician of TCM；E-mail：cm@cdutcm.edu.cn*

【Abstract】 Intestinal stem cells are an important part of maintaining the stability of intestinal barrier function，which is closely related to intestinal homeostasis，intestinal epithelial renewal，and repair of intestinal damage. Normal physiological activities of the human body cannot be separated from energy intake and metabolism，and the differentiation fate of stem cells is affected by energy metabolism，and impaired intestinal barrier is associated with the development of many intestinal diseases. Therefore，this paper focuses on intestinal stem cells，takes energy metabolism and metabolites as the background to investigate how energy metabolism and metabolites regulate the function and activity of stem cells，thus regulating the function of intestinal barrier and providing ideas for the treatment of various intestinal diseases；in addition，with the in-depth research of modern medical science in protecting intestinal barrier，the theory of traditional Chinese medicine（TCM）that cares for spleen and stomach is gradually showing its scientific validity，with the hope of providing ideas for the subsequent research.

【Key words】 Intestinal stem cells；Energy metabolism；Intestinal diseases；Chinese medicine；Review

肠道屏障包括物理、免疫和微生物成分 3 个部分，起到分隔肠腔与机体、动态调节肠腔内部平衡、阻止病原体侵袭的作用。目前越来越多的证据表明肠道疾病与肠道屏障功能障碍相关，常见的包括肠易激综合征[1]、炎症性肠病（溃疡性结肠炎、克罗恩病）[2]、肠道肿瘤[3]等。除此之外，还有许多非肠道疾病如多发性硬化症[4]、心血管疾病[5]以及自身免疫性疾病[6]等已被证明与肠道屏障功能失调相关。肠道上皮细胞是肠道屏障中重要的组成部分，其更新周期为 3~5 d，肠道上皮的更新依赖于肠道干细胞正常的增殖和分化功能。肠

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82274529，81774321）；国家重点研发计划（2019YFC1709004）
引用本文：朱焰，肖瑾，杨阳，等. 能量代谢调控肠道干细胞功能研究进展及中医药治疗优势初探［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0676.［www.chinagp.net］
ZHU Y，XIAO J，YANG Y，et al. Advances in energy metabolism regulation of intestinal stem cell function and the therapeutic advantages of traditional Chinese medicine［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

道隐窝中有两种类型的肠道干细胞，即柱状隐窝基底细胞（Lgr5+CBCs）和储备干细胞（RSC）；通常情况下Lgr5+ 肠道干细胞可持续维持肠道上皮细胞的正常更新，当肠道受损时，具有高抗辐射能力的储备干细胞 4+ 干细胞可以在需要时补充持续循环的 CBCs 细胞池[7]，以维持肠道稳态。Gastroenterology 的一项研究证明了人类 Lgr5+ 肠道干细胞的静止性[8]，但是，肠道干细胞可以分化成多种细胞，包括潘氏（Paneth）细胞、吸收性肠细胞和肠内分泌细胞等，而单个的 Lgr5+ 肠道干细胞可在体外培养形成肠道类器官[9]，均可证明 Lgr5+ 肠道干细胞具有良好的干性。

代谢维持着人体正常的生命活动，能量代谢及代谢物在人体中完成复杂的活动，肠道干细胞的功能也受到饮食和代谢途径的调节。研究表明，肠道干细胞对多种营养物质以及代谢途径敏感，包括脂肪酸、葡萄糖、氨基酸、丙酮酸及线粒体代谢等[10]。目前可知多个代谢途径如 5- 羟色胺（5-HT）代谢[11]、胆汁酸代谢[12]、组胺代谢[13]等与肠道疾病相关，肠道菌群代谢物也被证明可调节肠道屏障功能[14]。中医药在治疗肠道疾病方面拥有多靶点、低成本、依从性高等优势，可在肠道疾病治疗中进一步应用。

1 能量代谢对肠道干细胞干性和功能的调控

能量代谢为生命活动提供能量，代谢途径及代谢产物在人体内参与细胞的增殖、分化，并作为信号分子，调控细胞信号通路。

1.1 适量能量代谢产物利于肠道干细胞增殖分化

脂肪酸（FA）代谢可促进肠道干细胞自我更新。来自 Nature 的一项研究对 Lgr5+ 肠道干细胞的标志物 Olfm4 进行原位杂交，发现高脂肪饮食（60% 脂肪含量）的小鼠肠道中 Olfm4+ 肠道干细胞数量增加了 50%；同时，在高脂肪饮食小鼠肠道干细胞形成的肠道类器官中，结构上分化较低，且具有更高的 Lgr5+ISCs 频率[15]。另一项研究则通过对肠道类器官应用脂肪酸氧化抑制剂 Etomoxir 的方法证明，Lgr5+ 干细胞以及 Lgr5+ 干细胞标志物的转录水平（包括 Lgr5、Olfm4、Smoc2、Msi1 和 Ascl2）随着 Etomoxir 对脂肪酸氧化的抑制而急剧下调；同时，脂肪酸代谢可通过增强脂质的合成、储存和分解来促使肿瘤的发展[16]，发表在 Cell 上的一项研究发现高脂肪饮食和 Wnt 信号失调的融合改变了肠道胆汁酸谱，驱动表达 Lgr5+ 的癌症干细胞恶性转化，促进结直肠癌的发生发展[17]。总之，脂肪摄入量过多对胃肠道造成较大的压力和刺激，可能是由于脂肪酸合成过多导致某些肠道疾病的发生；然而，脂肪又是人体不可或缺的营养物质和能量来源，适当的脂肪摄入不仅可以提高干细胞的活力，还能促进干细胞的功能和干性，对疾病的治疗和预防有益。

胆汁酸（BAs）在肝脏和肠道之间循环，保证体内胆汁酸浓度足够且适量[18]，其代谢可驱动肠道干细胞的更新、增殖及再生。法尼素 X 受体（FXR）是胆汁酸代谢过程中一个重要的调节器，维持着人体胆汁酸含量的动态平衡。为了验证 FXR 是否能调节肠道干细胞增殖，FU 等[17]对结肠癌模型下的肠道类器官使用 3 种不同的 FXR 激动剂以及一种化疗药物，结果显示，3 种 FXR 激动剂以及一种化疗药物均可下调肠道干细胞基因的表达水平，即抑制肠道干细胞的增殖。除 FXR 外，G 蛋白偶联胆汁酸受体 1（GPBAR1，TGR5）是胆汁酸另一个重要的调节器，有实验证明了胆汁酸通过激活 TGR5 的方式促进肠道干细胞的更新，促使肠道上皮的分化，驱动损伤后再生，以维持肠道屏障稳定[19]。为了探究胆汁酸代谢与肠道屏障受损的关系，一项实验使用 DSS 诱导小鼠形成结肠炎模型，并在实验过程中发现，在 DSS 诱导的第 1 天，肠道出现明显损伤，同时胆酸（CA）的绝对浓度开始上升，而 CA 的积累导致 Lgr5+ 肠道干细胞缺失；而在去除 DSS 诱导后，以上异常逐渐恢复正常[20]。肠道干细胞的功能与肠道屏障关系密切，并且在胆汁酸的代谢过程中，任何一个环节的失调将会改变肠道干细胞的功能甚至导致肠道干细胞缺失，从而对肠道屏障功能产生影响。

乳酸是糖酵解的副产物，此前的研究认为乳酸是无氧代谢的废物，对人体有害；但是越来越多的研究发现，乳酸是协调全身代谢的重要调节剂，参与了多种生理病理过程[21]，并且大多数哺乳动物的细胞也会在氧气充足时产生大量乳酸。乳酸的主要代谢途径除三羧酸（TCA）循环外，尿液、粪便以及一些代谢酶如糖酵解酶、单羧酸转运蛋白、乳酸脱氢酶、线粒体丙酮酸载体和丙酮酸脱氢酶[22]也与乳酸的代谢相关。LEE 等[23]的实验发现，Lgr5+ 肠道干细胞的数量、潘氏细胞的表达以及肠道类器官的生长在乳酸处理后第 3 天和第 5 天的培养中均有增加，且这种现象是通过 Wnt3/b-catenin 途径的方式进行的。肠道乳酸的产生离不开肠道菌群的存在，由于果蝇肠道与人类肠道的高度相似性[24]，一项实验研究了果蝇的肠道内植物乳杆菌，结果发现植物乳杆菌产生的乳酸触发了肠道的损伤，促使了肠道干细胞的增殖[25]。随着人们对乳酸认识的深入，乳酸早已不是代谢废物，而是参与了人体多个生理过程的重要代谢物质，除肠道菌群产生的乳酸外，潘氏细胞也能产生乳酸，对邻近的肠道干细胞功能产生影响。

1.2 能量代谢影响肠道干细胞命运决定

线粒体对干细胞的功能和活性具有广泛影响，在干细胞的活化、命运决定、衰老过程中发挥着重要作用[26]。有实验发现，将代谢调节因子 FoxO 因子敲除后进行肠

道类器官的培养，然后对该类器官进行生物能量学分析，分析结果显示线粒体呼吸减少，基础糖酵解减少，同时线粒体显示出融合和破损两种形态[27]。研究者通过诱导 miR-484 过表达的方式得出 miR-484 能够对以上的线粒体功能及形态进行一定程度上的挽救。这说明 miR-484、FoxO 因子可能是一个信号代谢轴，通过调节线粒体功能和形态的方式调节干细胞的功能和活性。而更早的研究则直接证明了线粒体代谢功能的调节与肠道干细胞的生存能力相关[28]。长期以来，人们认为代谢是生命活动的结果，然而，现在研究认为，代谢本身就可以决定细胞的表型并控制干细胞的命运[29]。干细胞的分化及增殖伴随着耗氧量增加以及能量的消耗，这些过程均依赖线粒体的运作，因此，线粒体的代谢可调节肠道干细胞的功能。

丙酮酸是所有生物细胞糖代谢及体内多种物质相互转化的重要枢纽，BENSARD 等[30]发现，在肠道肿瘤发生的过程中，丙酮酸代谢在早期腺瘤中出现，比缺血性肿瘤微环境的建立更早发生，与肠道干细胞的过度增殖有关，该研究同样证明结直肠癌的发生与线粒体丙酮酸载体（MPC）的下调有关，而 MPC1 的丧失可促进结直肠癌的发生。MPC1 和 MPC2 在干细胞中表达较低，但随着干细胞的分化表达增加[31]，这说明增殖细胞如干细胞和肿瘤细胞中线粒体丙酮酸氧化降低，而在非增殖细胞中，线粒体丙酮酸氧化则增加；研究者们进一步检测了 MPC 在果蝇肠道干细胞中的作用，结果表明，在肠道中所有的 4 种类型的细胞中，肠道干细胞的表达最低，而肠分泌细胞中表达最高。除肠道肿瘤外，MPC1 在多种恶性肿瘤如肾癌、肺癌、脑癌等疾病中均下调，在血液系统恶性肿瘤如白血病、淋巴瘤等则不然[32]。肿瘤的发展与干细胞的异常增殖相关，这证明丙酮酸代谢与干细胞的增殖功能相关，并且可在一定条件下导致异常增殖，导致疾病的发生与发展。

2 肠道菌群代谢物对肠道干细胞的调控

能量吸收与代谢最重要的场所是肠道，而与肠道共存的肠道菌群在食物的消化和吸收起着重要的作用，不仅辅助肠道吸收能量物质，也参与肠道多种生理病理过程。肠道菌群代谢物可作用于肠道干细胞的微环境，此外，肠道菌群代谢物也与多个肠道外疾病相关[33]。

5-HT 的分泌已被证明与肠道疾病关系密切[34]，而 5-HT 的上游产物为色氨酸；色氨酸是一种必需的芳香族氨基酸，除 5-HT 外，在肠道微生物的介导下，可形成吲哚类代谢物，目前没有研究证明吲哚类代谢物直接调节肠道干细胞的干性，但相关的配体可以抑制 Notch1 信号传导，从而刺激肠道干细胞的分化[35]。XING 等[36]对一些常见的肠道菌群代谢物如何影响肠道干细胞的功能进行整理综述，可知大部分短链脂肪酸、乳酸、吲哚醛（IAld）、多胺类物质、低剂量的二级胆汁酸以及穆拉米二肽等可促进肠道干细胞增殖；琥珀酸、吲哚乙酸（IAA）、高剂量的二级胆汁酸以及脂多糖（LPS）等能抑制肠道干细胞增殖，而硫化氢则是具有促进增殖和抑制增殖两种作用，但其促进和抑制的条件尚不明确，这可能与接触硫化氢的时间有关。

戊酸（VA）是肠道菌群代谢物中的一类，一项实验发现 VA 能促进肠道血清素能神经元产生 5-HT，调节肠道干细胞的增殖和分化[37]。该实验对无菌小鼠肠道进行观察，发现无菌小鼠肠道干细胞数量减少，随后使用一些可吸收代谢物治疗无菌小鼠，发现 VA 可以促进色胺酸羟化酶 2（Tph2）在无菌小鼠中的表达，从而促进肠道干细胞的自我更新，机制是 Tph2 启动子在无菌小鼠中被抑制，而 VA 则可以通过抑制 NuRD 复合物在 Tph2 启动子上的富集，对无菌小鼠肠道干细胞数量起到恢复作用。

肠道菌群与人类的共生关系不言而喻，除以上代谢物外，还有更多未被研究的肠道菌群代谢物，不仅参与肠道的吸收环节，还能调节肠道干细胞的增殖，维持肠道上皮的完整性，同时通过某些分泌物的作用起到化学屏障的作用，多方面多角度改善肠道屏障功能。

3 肠道干细胞与炎症性肠病的治疗及中医药优势

炎症性肠病一个重要的病理特点为肠道屏障受损，目前对于炎症性肠病的治疗以抑制免疫活动为主，通常是阻断特定的炎症因子的表达，然而免疫抑制会带来感染和肿瘤的风险。肠道屏障的修复依赖肠道干细胞的增殖，故有研究者提出使用干细胞直接进行再生治疗，目前，干细胞如造血干细胞、间充质干细胞治疗炎症性肠病已经被证实有效[38]，这对肠道屏障功能具有恢复作用。有研究者发现，将干细胞分化形成的类器官移植到结肠炎模型后，可观察到肠隐窝的再生和肠道屏障功能的重构[39]。将干细胞培养成新的组织移植到黏膜受损区域是一个新的治疗方案，但由上文可知，肠道干细胞的异常增生可能导致肠道肿瘤的发生，类器官移植治疗法或肠道干细胞再生治疗是否存在肿瘤发生的风险仍不明确，需进行下一步研究。

中医学对炎症性肠病目前没有统一的病名，根据炎症性肠病的症状特点，可归属于祖国医学“肠澼”“腹痛”“泄泻”等范畴，病位在大肠，病机与肝、脾、肺、肾密切相关。在疾病发展过程中“湿、热、瘀”等既是病理因素，又是病理产物，相互交织，湿热蕴结，瘀滞肠道，虚实相因，病情缠绵。中医讲求辨证论治，根据患者病情阶段及症状遣方用药，更符合个体化治疗。

炎症性肠病的治疗周期长，症状易反复，所以，临

床亟需安全有效、能提高患者依从性的药物和治疗方案，中医药在“简、便、廉、验”方面有明显优势，并且随着研究技术的进步，更多的证据证明中药有效成分能通过不同靶点调控肠道干细胞相关通路，其中 Wnt 和 Notch 信号通路在肠道疾病中占有重要地位，如在三硝基苯磺酸处理的小鼠中，黄芪提取物黄芪甲苷（Astragaloside Ⅳ）可通过激活 Wnt 通路刺激 ISC 增殖，促进黏膜愈合，缓解结肠炎症状[40]；除单味药物外，中药复方如葛根芩连汤通过双向调节 Notch 信号通路维持急慢性溃疡性结肠炎结肠黏膜稳态[41]；清白汤可能通过 NF-κB 信号通路和 Notch 信号通路使黏液层屏障和机械屏障功能抑制炎症级联反应增强，减轻结肠炎小鼠肠道炎症和黏膜屏障功能[42]。参苓白术散能通过改善肠道屏障功能缓解肠道炎症，肠道菌群代谢对葛花的生物转化能起到改善肠道炎症的作用[41]。未来研究可进一步关注中医药调控的多条信号通路协同作用，为中医药应用于肠道疾病的防治提供新的思路和参考。

4 讨论

目前肠道疾病如肠易激综合征、炎症性肠病、肠道肿瘤等的发病率日渐增加，特别是随着社会压力的加剧，功能性肠病已成为临床常见的疾病类型。肠道干细胞及其分化增生形成的类器官治疗肠道疾病是目前一个新的研究方向，干细胞的增殖与分化依赖能量代谢及相关代谢物，通过调节饮食调控肠道干细胞功能，促进肠道屏障的修复，或可为临床治疗提供新的思路。

作者贡献：朱焰、肖瑾、陈敏提出研究思路，设计研究方案，研究命题的提出、设计；杨阳、唐太春、汪淑婷、陈思琪进行文献收集并撰写中英文摘要；朱焰撰写论文主体；陈敏负责最终版本修订，对论文负责。

本文无利益冲突。

陈敏：https://orcid.org/0000-0002-7886-8024

参考文献

[1] LINSALATA M，RIEZZO G，ORLANDO A，et al. The relationship between low serum vitamin D levels and altered intestinal barrier function in patients with IBS diarrhoea undergoing a long-term low-FODMAP diet：novel observations from a clinical trial［J］. Nutrients，2021，13（3）：1011. DOI：10.3390/nu13031011.

[2] MEHANDRU S，COLOMBEL J F. The intestinal barrier，an arbitrator turned provocateur in IBD［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2021，18（2）：83-84. DOI：10.1038/s41575-020-00399-w.

[3] JANNEY A，POWRIE F，MANN E H. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer［J］. Nature，2020，585（7826）：509-517. DOI：10.1038/s41586-020-2729-3.

[4] CAMARA-LEMARROY C R，METZ L，MEDDINGS J B，et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis：implications for pathophysiology and therapeutics［J］. Brain，2018，141（7）：1900-1916. DOI：10.1093/brain/awy131.

[5] LEWIS C V，TAYLOR W R. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease［J］. Am J Physiol Heart Circ Physiol，2020，319（6）：H1227-H1233. DOI：10.1152/ajpheart.00612.2020.

[6] AN J，LIU Y Q，WANG Y Q，et al. The role of intestinal mucosal barrier in autoimmune disease：a potential target［J］. Front Immunol，2022，13：871713. DOI：10.3389/fimmu.2022.871713.

[7] GEHART H，CLEVERS H. Tales from the crypt：new insights into intestinal stem cells［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2019，16（1）：19-34. DOI：10.1038/s41575-018-0081-y.

[8] ISHIKAWA K，SUGIMOTO S，ODA M，et al. Identification of quiescent LGR5+ stem cells in the human colon［J］. Gastroenterology，2022，163（5）：1391-1406.e24. DOI：10.1053/j.gastro.2022.07.081.

[9] LEUNG C，TAN S H，BARKER N. Recent advances in Lgr5+ stem cell research［J］. Trends Cell Biol，2018，28（5）：380-391. DOI：10.1016/j.tcb.2018.01.010.［PubMed］

[10] CHEN L，VASOYA R P，TOKE N H，et al. HNF4 regulates fatty acid oxidation and is required for renewal of intestinal stem cells in mice［J］. Gastroenterology，2020，158（4）：985-999.e9. DOI：10.1053/j.gastro.2019.11.031.

[11] GUNN D，GARSED K，LAM C，et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT3 receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron［J］. Aliment Pharmacol Ther，2019，50（5）：538-546. DOI：10.1111/apt.15420.

[12] 段睿潇，赵一帆，叶永娟，等. 胆汁酸代谢调节炎症性肠病的作用机制及药物研发［J］. 中国临床药理学与治疗学，2022，27（10）：1171-1181. DOI：10.12092/j.issn.1009-2501.2022.10.012.

[13] 李春静，马玉侠. 基于代谢组学的隔药灸脐法治疗脾虚型肠易激综合征机制研究［J］. 中华中医药杂志，2019，34（7）：2969-2972.

[14] DONG L N，WANG M，GUO J，et al. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease［J］. Chin Med J，2019，132（13）：1610-1614. DOI：10.1097/CM9.0000000000000290.

[15] BEYAZ S，MANA M D，ROPER J，et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors［J］. Nature，2016，531（7592）：53-58. DOI：10.1038/nature17173.

[16] HOY A J，NAGARAJAN S R，BUTLER L M. Tumour fatty acid metabolism in the context of therapy resistance and obesity［J］. Nat Rev Cancer，2021，21（12）：753-766. DOI：10.1038/s41568-021-00388-4.

[17] FU T，COULTER S，YOSHIHARA E，et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation［J］. Cell，2019，176（5）：1098-1112.e18. DOI：10.1016/j.cell.2019.01.036.

[18] PERINO A，DEMAGNY H，VELAZQUEZ-VILLEGAS L，et al. Molecular physiology of bile acid signaling in health，disease，and aging［J］. Physiol Rev，2021，101（2）：683-731. DOI：10.1152/physrev.00049.2019.

[19] SORRENTINO G，PERINO A，YILDIZ E，et al. Bile acids

signal via TGR5 to activate intestinal stem cells and epithelial regeneration［J］. Gastroenterology，2020，159（3）：956-968. e8. DOI：10.1053/j.gastro.2020.05.067.
［20］CHEN L，JIAO T Y，LIU W W，et al. Hepatic cytochrome P450 8B1 and cholic acid potentiate intestinal epithelial injury in colitis by suppressing intestinal stem cell renewal［J］. Cell Stem Cell，2022，29（9）：1366-1381.e9. DOI：10.1016/j.stem.2022.08.008.
［21］LI X L，YANG Y Y，ZHANG B，et al. Lactate metabolism in human health and disease［J］. Signal Transduct Target Ther，2022，7（1）：305. DOI：10.1038/s41392-022-01151-3.
［22］RABINOWITZ J D，ENERBÄCK S. Lactate：the ugly duckling of energy metabolism［J］. Nat Metab，2020，2（7）：566-571. DOI：10.1038/s42255-020-0243-4.
［23］LEE Y S，KIM T Y，KIM Y，et al. Microbiota-derived lactate accelerates intestinal stem-cell-mediated epithelial development［J］. Cell Host Microbe，2018，24（6）：833-846.e6. DOI：10.1016/j.chom.2018.11.002.
［24］LIU X，HODGSON J J，BUCHON N. Drosophila as a model for homeostatic，antibacterial，and antiviral mechanisms in the gut［J］. PLoS Pathog，2017，13（5）：e1006277. DOI：10.1371/journal.ppat.1006277.
［25］IATSENKO I，BOQUETE J P，LEMAITRE B. Microbiota-derived lactate activates production of reactive oxygen species by the intestinal NADPH oxidase nox and shortens Drosophila lifespan［J］. Immunity，2018，49（5）：929-942.e5. DOI：10.1016/j.immuni.2018.09.017.
［26］ZHANG H B，MENZIES K J，AUWERX J. The role of mitochondria in stem cell fate and aging［J］. Development，2018，145（8）：dev143420. DOI：10.1242/dev.143420.
［27］LUDIKHUIZE M C，MEERLO M，GALLEGO M P，et al. Mitochondria define intestinal stem cell differentiation downstream of a FOXO/notch axis［J］. Cell Metab，2020，32（5）：889-900. e7. DOI：10.1016/j.cmet.2020.10.005.
［28］SONG I S，JEONG Y J，JEONG S H，et al. FOXM1-induced PRX3 regulates stemness and survival of colon cancer cells via maintenance of mitochondrial function［J］. Gastroenterology，2015，149（4）：1006-1016.e9. DOI：10.1053/j.gastro.2015.06.007.
［29］RATH E，MOSCHETTA A，HALLER D. Mitochondrial function - gatekeeper of intestinal epithelial cell homeostasis［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2018，15（8）：497-516. DOI：10.1038/s41575-018-0021-x.
［30］BENSARD C L，WISIDAGAMA D R，OLSON K A，et al. Regulation of tumor initiation by the mitochondrial pyruvate carrier［J］. Cell Metab，2020，31（2）：284-300.e7. DOI：10.1016/j.cmet.2019.11.002.
［31］SCHELL J C，WISIDAGAMA D R，BENSARD C，et al. Control of intestinal stem cell function and proliferation by mitochondrial pyruvate metabolism［J］. Nat Cell Biol，2017，19（9）：1027-1036. DOI：10.1038/ncb3593.
［32］马向明，曹立瀛. 恶性肿瘤线粒体丙酮酸代谢障碍研究进展［J］. 中华肿瘤防治杂志，2019，26（3）：199-204. DOI：10.16073/j.cnki.cjcpt.2019.03.012.
［33］韩睿盈，姜志深，高灿宇，等. 常见肠道菌群代谢产物作为疾病诊断的指针的研究进展［J］. 微生物学通报，2021，48（11）：4261-4274. DOI：10.13344/j.microbiol.china.210071.
［34］LIU N，SUN S Q，WANG P J，et al. The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine［J］. Int J Mol Sci，2021，22（15）：7931. DOI：10.3390/ijms22157931.
［35］MARKANDEY M，BAJAJ A，ILOTT N E，et al. Gut microbiota：sculptors of the intestinal stem cell niche in health and inflammatory bowel disease［J］. Gut Microbes，2021，13（1）：1990827. DOI：10.1080/19490976.2021.1990827.
［36］XING P Y，PETTERSSON S，KUNDU P. Microbial metabolites and intestinal stem cells tune intestinal homeostasis［J］. Proteomics，2020，20（5/6）：e1800419. DOI：10.1002/pmic.201800419.
［37］ZHU P P，LU T K，WU J Y，et al. Gut microbiota drives macrophage-dependent self-renewal of intestinal stem cells via niche enteric serotonergic neurons［J］. Cell Res，2022，32（6）：555-569. DOI：10.1038/s41422-022-00645-7.
［38］李青青，刘建昆，潘兴华. 干细胞移植治疗炎症性肠病［J］. 中国组织工程研究，2017，21（21）：3432-3437. DOI：10.3969/j.issn.2095-4344.2017.21.025.
［39］VILLABLANCA E J，SELIN K，HEDIN C R H. Mechanisms of mucosal healing：treating inflammatory bowel disease without immunosuppression?［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2022，19（8）：493-507. DOI：10.1038/s41575-022-00604-y.
［40］PU Z N，YANG F，WANG L，et al. Advancements of compounds targeting Wnt and Notch signalling pathways in the treatment of inflammatory bowel disease and colon cancer［J］. J Drug Target，2021，29（5）：507-519. DOI：10.1080/1061186X.2020.1864741.
［41］ZHAO Y X，LUAN H F，GAO H，et al. Gegen Qinlian Decoction maintains colonic mucosal homeostasis in acute/chronic ulcerative colitis via bidirectionally modulating dysregulated Notch signaling［J］. Phytomedicine，2020，68：153182. DOI：10.1016/j.phymed.2020.153182.
［42］LIN J C，WU J Q，WANG F，et al. QingBai Decoction regulates intestinal permeability of dextran sulphate sodium-induced colitis through the modulation of Notch and NF-κB signalling［J］. Cell Prolif，2019，52（2）：e12547. DOI：10.1111/cpr.12547.

（收稿日期：2023-08-02；修回日期：2023-11-29）
（本文编辑：贾萌萌）